

# DNA-Bildzytometrie beim Prostatakarzinom - eine Anwendung im Spannungsfeld zwischen Patientennachfrage und häufigen Vorbehalten in der Urologischen Praxis

Stefan Biesterfeld  
Schwerpunkt Cytopathologie der Universität Düsseldorf

## Allgemeine Vorbemerkungen

Pathologen sind Diagnostiker und als solche mit Fragestellungen des klinischen Alltags nicht so häufig befasst. Nur wenige Patienten rufen persönlich an oder möchten ihre Präparate einsehen, so dass unsere Arbeit in der Regel im Hintergrund bleibt.

Ist das einmal anders, so brauchen wir Rat und den Dialog mit denen, in deren Disziplin die Fragen unserer Patienten gehören - denn wir benötigen nicht nur unser eigenes Wissen, sondern auch den uns nicht immer zugänglichen klinischen Kontext.

Vor diesem Hintergrund wollen wir hier das Düsseldorf-spezifische Spannungsfeld vorstellen, das sich für uns bei der Beurteilung v. a. von Stanzbiopsien von Patienten mit Prostatakarzinom eröffnet hat. Dabei geht es den Patienten in erster Linie um die Durchführung einer ergänzenden DNA-bildzytometrischen Messung am Tumorgewebe zur Mitbeurteilung der Frage, ob sich hieraus unterstützende oder einschränkende Gesichtspunkte bei der Wahl oder Fortsetzung einer "Active Surveillance"-Therapie ergeben.

## Anmerkungen zu den "Active Surveillance"-Kriterien aus kritischer Entfernung

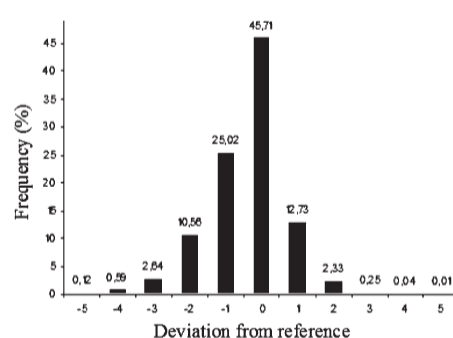
Dass es "Active Surveillance" (AS) als integrales Konzept innerhalb der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom gibt, lässt sich allgemein nur begrüßen - allerdings scheint es offene Fragen zu geben:

1. Viele der Patienten, die sich an uns wenden, haben Probleme, bei ihrem Urologen überhaupt ein offenes Ohr für ihren Wunsch, AS als Möglichkeit ins Kalkül zu ziehen, zu finden - das ist nicht recht verständlich und bedarf einer Verbesserung.
2. Die in der S3-Leitlinie genannten fünf Kriterien zur AS sind zum Teil sehr eng definiert und basieren auf einer zu großen "Gläubigkeit" gegenüber morphologischen Parametern.
  - Die Beschränkung von Tumor in  $\leq 2$  Stanzan ist so lange wenig sinnvoll, wie die Gesamtzahl der Stanzan (6?, 10-12?, 24?) nicht verbindlich festgelegt ist.
  - Die Beschränkung auf einen Gleason-Score  $\leq 6$  erscheint vor dem Hintergrund der eingeschränkten Reproduzierbarkeit des Gleason-Gradings zu apodiktisch (Abb. 1).

Abbildung 1:  
Reproduzierbarkeit des Gleason-Scores im Vergleich zum Referenzwert (n = 8070).

Übereinstimmung: 45,7%  
Abweichung um +/-1: 37,8%  
Abweichung um +/-2: 12,9%  
Abweichung um +/-3: 2,9%

[Burchardt et al., J Clin Oncol 134: 1071-1078, 2008]



Die schlechte Reproduzierbarkeit des Gleason-Gradings ist auch in der S3-Leitlinie bereits explizit erwähnt - allerdings offenbar ohne Konsequenz: "Der Gleason-Score weist im Gegensatz zum Mostofi/WHO- und zum Helpap-Grading eine schlechtere Intra- und Inter-Observer-Reproduzierbarkeit auf." (Hintergrundinformation zu den Empfehlungen 4.15 und 4.16).

Ohne den Gleason-Score ersetzen zu wollen, wäre es sicher gut, ihm etwas besser Reproduzierbares an die Seite zu stellen.

## Die DNA-Bildzytometrie - eine klinisch relevante und standardisierte Methode

Die moderne standardisierte und belegte reproduzierbare DNA-Bildzytometrie gehört neben Immunzytochemie, FisH, AgNOR-Histochemie und molekularen Verfahren zu unserem diagnostischen Spektrum und wird ca. 700-mal pro Jahr angewandt. Prinzip ist der bildanalytische Nachweis von DNA-Aneuploidie an Feulgen-gefärbten Ausstrichen (Abb. 2).

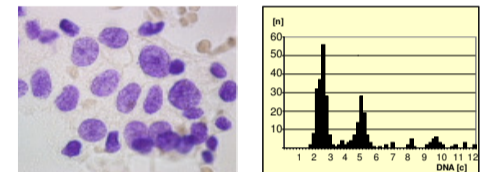
Indikationen sind in erster Linie:

- Klärung der Dignität auffälliger Zellpopulationen, z. B. der Gallenwege oder der Lunge,
- Risikoabschätzung von Rezidiven bei Borderline-Tumoren des Ovars,
- Monitoring von auffälligen zytologischen Befunden, z. B. Pap III D an der Cervix uteri

Abbildung 2:

Ein Feulgen-gefärbter Ausstrich von zytologisch auffälligen, offenbar DNA-aneuploiden Zellen aus dem Bronchialbaum.

Sicherung der Diagnose eines manifesten Bronchialkarzinoms.



## Die DNA-Bildzytometrie in der AS-Diagnostik von Prostatakarzinomen

Status Quo:

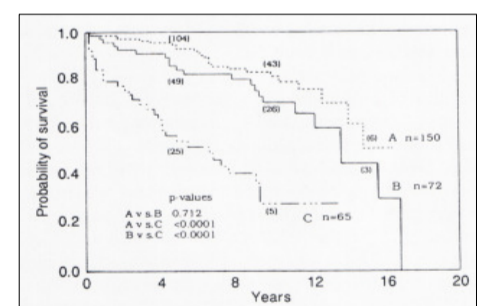
Auf Wunsch der Patienten und ihrer behandelnden Ärzte führen wir nach Durchsicht der HE-Schnitte an den tumortragenden Paraffinblöcken eine enzymatische Zellvereinzellung repräsentativer Tumoranteile durch und erzeugen so zytologische Ausstriche. Hieran erfolgt nach Feulgen-Färbung die Messung von ca. 300 Tumorzellen und von ca. 30 Referenzzellen. Die Auswertung erfolgt nach Tribukait (1993) in den Kategorien A - D. Die Kategorien A und B stehen für Fälle mit (günstigeren) diploiden bzw. tetraploiden DNA-Stammlinien, die Kategorien C und D für die mit (ungünstigeren) multiploiden und aneuploiden DNA-Stammlinien (vgl. Abb. 3). Derzeit liegen bei uns Erfahrungen mit DNA-zytometrischen Messungen von 622 Fällen von Prostatakarzinomen vor; in die Kategorien A und B fallen dabei  $> 80\%$ , in die Kategorien C und D  $< 20\%$ .

Abbildung 3:

Kaplan-Meier-Überlebenskurven von 287 unbehandelten Prostatakarzinomen mit Langzeit-Follow-Up

A = diploid, B = tetraploid, C = multiploid und aneuploid.

[Tribukait, Eur Urol 23: 64-76, 1993]



Ausblick:

In Kooperation mit der Stiftung Männergesundheit und dem Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V. beginnt in Bälde die Bearbeitung einer prospektiven validierenden Kohorten-Studie zum Thema "DNA-Bildzytometrie zum Ausschluss eines Progresses bei Mikrokarzinomen der Prostata", in der die diagnostischen Proben und die Verlaufsproben derjenigen Patienten bearbeitet werden sollen, die sich im Rahmen der laufenden HAROW-Studie für AS entschieden haben. Auf diese Weise ergibt sich die Möglichkeit, an einem Kollektiv mit gutem Referenzstandard alle Parameter, die mit zur AS-Entscheidung beigetragen haben, mit den Resultaten DNA-zytometrischer Messungen zu korrelieren.